

審査報告書

平成 19 年 8 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記に医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	注射用シアノキット 5g (注射用シアノキットから変更予定)
[一般名]	ヒドロキシコバラミン
[申請者名]	メルク株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 6 月 30 日 (輸入承認申請)
[剤型・含量]	1 製品中下記の内容を含有する (申請時から変更予定) 注射用シアノキット 5g (ヒドロキシコバラミンとして 2.5g 含有) 2 バイアル 注射用シアノキット 5g 用添付溶解液 (日局生理食塩液 100mL) 2 本 注射用シアノキット 5g 用溶解液注入針 2 個 注射用シアノキット 5g 用輸液セット (22 ゲージ) 1 セット 注射用シアノキット 5g 用単回使用一般静脈用翼付針 (23 ゲージ) 1 セット
[申請区分]	1・(4), (6) 新効能・新用量医薬品
[特記事項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号 医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 19 年 8 月 21 日

[販 売 名] 注射用シアノキット 5g (注射用シアノキットから変更予定)
[一 般 名] ヒドロキシコバラミン
[申 請 者] メルク株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 6 月 30 日 (輸入承認申請)
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号 医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請

[審査結果]

平成 11 年 2 月 1 日付け、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の通知に基づいた申請であり、提出された資料を医薬品医療機器総合機構において審査した結果、「シアン及びシアン化合物中毒における本剤の有効性及び安全性は医学薬学上の公知である」との申請者の主張は妥当と考えられ、新たなる臨床試験を課することなく、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

シアン及びシアン化合物による中毒

【用法・用量】

・ 初回投与

通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして 5g (2 バイアル) を、日本薬局方生理食塩液 200mL (2 本) に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。

また、小児にはヒドロキシコバラミンとして 70mg/kg (ただし、5g を超えない) を、15 分間以上かけて点滴静注する。なお、1 バイアル (ヒドロキシコバラミンとして 2.5g) を日本薬局方生理食塩液 100mL に溶解して必要量を投与する。

・ 追加投与

症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は、成人には 10g、小児には 140mg/kg (ただし、10g を超えない) を上限とする。

審査報告 (1)

平成 19 年 7 月 27 日

1. 申請品目

[販売名]	注射用シアノキット
[一般名]	ヒドロキシコバラミン
[申請者]	メルク株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 6 月 30 日
[剤型・含量]	1 セット中下記の内容を含有する ヒドロキシコバラミン瓶 (凍結乾燥物 2.5g) 2 瓶 溶解剤 (日局生理食塩液「大塚生食注」100mL ボトル) 2 本 溶解液注入針 (ニプロ社製「溶解液注入針」) 2 セット 輸液セット (ニプロ社製「ニプロ輸液セット」) 1 セット 輸液セット (ニプロ社製「ニプロ輸液セット (小児用)」) 及び 各 1 セット ニプロ PSV セット
[申請時効能・効果]	1. シアン及びシアン化合物による中毒 2. 火災による煙の曝気 (シアン中毒が疑われる場合)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして 1 回 2 バイアル (1 バイアル 2.5g) (約 70mg/kg) を日本薬局方生理食塩液に溶解し、1 バイアル毎に 15 分間、計 30 分間かけて点滴静注する。 通常、小児にはヒドロキシコバラミンとして 1 回約 70mg/kg を日本薬局方生理食塩液に溶解し、1 バイアル毎に 15 分間かけて点滴静注する。 <追加投与> 必要に応じて 1~2 回再投与できる。成人の場合、通常 5~10g (2~4 バイアル) を点滴静注する。再投与する際には、約 30 分間~2 時間かけてゆっくりと点滴静注する。
[特記事項]	なし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シアン中毒では、シアンへの曝気後数分以内に中毒症状が認められ、痙攣、意識障害及び呼吸停止をきたし死に至る。シアン中毒は工場災害やテロリズムにより発生する可能性がある。また、住宅火災で発生する有毒ガス中毒による死亡例には、一酸化炭素中毒以外の有毒ガス中毒、特にシアン中毒が原因と考えられる症例が多数存在している可能性があるとされている (参イ-12 災害医療ガイドブック: 54-58, 医学書院)。

シアン中毒の発現機序は、肺胞、皮膚、粘膜より体内に取り込まれたシアンがミトコンドリア内のチトクロム酸化酵素の Fe^{3+} と結合し、その酵素活性を阻害することにより、ミトコンドリアでのブドウ糖からのエネルギー産生が停止し、細胞内呼吸が障害されるもので、エネルギー消費が多い器官に障害が発生する。シアンはチトクロム酸化酵素の Fe^{3+} と容易に結合するが、この結合は可逆的であるため、ほかに Fe^{3+} があればシアンはチトクロム酸化酵素から解離し、本酵素の機能は回復する。

現在、本邦ではシアン中毒に対する解毒剤として、亜硝酸アミル製剤及びチオ硫酸ナトリウム製剤が承認されている。亜硝酸アミルは、ヘモグロビン内の Fe^{2+} を Fe^{3+} に酸化してメトヘモグロビンを形成することにより、チトクロム酸化酵素からシアンを除去する。また、チオ硫酸ナトリウムは、シアンが生体内で硫黄と結合して尿中に排泄されることから、硫黄を供給する目的で解毒剤として使用されている。

ヒドロキシコバラミン（以下、本薬）はこれらの解毒剤と異なり、コバルトイオンがシアンイオンと直接結合して安定した化合物であるシアノコバラミンを形成し、シアンを排泄する作用を有する。

本薬の抗シアン作用については 1952 年に米国で報告され、その後 19 年代よりフランスにおいて開発が進められた。注射用シアノキット 5g（以下、本剤）は 1996 年フランスにおいて承認され、2007 年 7 月現在、フランス、香港及び米国で承認されている。本剤は、溶解剤、輸液セット等を組み合わせた製剤である。

本薬の製剤として、本邦では商品名「レヂソール H 注射液」（ヒドロキシコバラミン含有量 1 アンプル中 1,000 μg ）として 19 年に承認され、ビタミン B_{12} 欠乏性疾患の治療及び消耗性ビタミン B_{12} の補給に使用されてきたが、「レヂソール H 注射液」は 19 年に需要減少の理由から薬価収載は取り下げられている。

本剤は、欧州においてテロリズム対策用の医薬品として推奨されている（参イ-29 EMEA/CPMP/1255/03: EMEA/CPMP Guidance Document on the Use of Medicinal Products for Treatment of Patients Exposed to Terrorist Attacks with Chemical Agents, 2003）。本邦におけるシアン中毒による死亡者数は 1990 年代において年間 10～30 例程度と報告されているが、近年の毒物混入事件に対する対策の観点から解毒剤の必要性について 1998 年に日本救急医学会より要望書が提出されており、申請者は、日本救急医学会より要請を受け、本剤を承認申請するに至った。

なお、本申請は平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知（以下、「適応外使用通知」という。）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく輸入承認申請が行われたものである。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

1) 製剤設計

本剤は 1 バイアル中にヒドロキシコバラミン 2.5g を含む注射用凍結乾燥製剤である。添加物としては pH 調整剤として塩酸が用いられているのみである。なお、製造時の分解量を考慮して製造仕込量を % 多い g と設定している。

また、添付溶解剤として日本薬局方 生理食塩液、医薬品注入器（輸液セット、単回使用一般静脈用翼付針、溶解液注入針）を組み合わせた製品である。

2) 規格及び試験方法

(1) 原薬

日本薬局方外医薬品規格「ヒドロキシコバラミン」の規格に適合する。

(2) 製剤

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、HPLC）、pH、純度試験（シアノコバラミン、シアノコバラミン以外の類縁物質、総類縁物質）、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性微粒子、無菌試験及び定量法（HPLC）が設定されている。

(3) 標準物質

日本薬局方外医薬品規格「塩酸ヒドロキシコバラミン」の規格に適合する。ただし、換算した脱水物に対し、塩酸ヒドロキシコバラミン \blacksquare %以上を含む。

<機構における審査の概要>

機構は原薬のヒドロキシコバラミンについて、日本薬局方外医薬品規格とするのであれば、設定されている規格及び試験方法を日本薬局方外医薬品規格に沿うよう再設定することを申請者に指示したところ、適切に再設定されたことから、機構は回答を了承した。

機構は、製剤の規格及び試験方法として、「確認試験（IR）」、「純度試験」、「pH」、「エンドトキシン」、「製剤均一性（質量偏差試験）」、「不溶性微粒子」の設定、記載整備を申請者に求めたところ、適切に設定、記載整備がなされたことから、機構は回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

製剤の安定性については、長期保存試験（25°C/60%RH/無色ガラスバイアル（密閉）/36 ヶ月）、中間的試験（30°C/60%RH/無色ガラスバイアル（密閉）/12 ヶ月）、加速試験（40°C/75%RH/無色ガラスバイアル（密閉）/6 ヶ月）が実施されている。

加速試験の結果、類縁物質の総量が試験開始時に比べ最大 \blacksquare %増加し、含量が最大 \blacksquare %減少した。中間的試験及び長期保存試験の結果、類縁物質の総量が試験開始時に比べ各々最大 \blacksquare %、 \blacksquare %増加し、含量が各々最大 \blacksquare %、 \blacksquare %減少したものの、その他の試験項目において品質の劣化は認められなかった。

以上の結果から、製剤はガラスバイアルで室温保存するとき、有効期間を2年と設定された。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 単回投与毒性試験

① ラット腹腔内投与試験（試験番号 T15741：参ニ-2、試験番号 T15765：参ニ-3）

雄性ラットに本薬 600、800 及び 1,000mg/kg、雌性ラットに本薬 300、600 及び 1,000mg/kg 腹腔内投与時に、立毛、半閉眼、削瘦、糞貯留、赤色尿、腹臥位、自発運動障害、皮膚の赤色化及び呼吸困難が認められ、概略の致死量は雄性ラットで 1,000mg/kg、雌性ラットで 600mg/kg であった。また、雌性ラットに本薬 333mg/kg

を6時間間隔で3回腹腔内投与時に、赤色尿、自発運動障害、呼吸困難、立毛、鼻周辺の浮腫、半閉眼及び一過性の腹臥位が認められたが、死亡は認められなかった。

② イヌ静脈内投与試験 (試験番号 T8374 : 参ニ-5)

生理食塩液、本薬 150、300 及び 1,200mg/kg 静脈内投与時に、尿、皮膚及び粘膜の赤色化と頭部に皺やみみず腫れ、耳の腫脹、嘔吐、振戦、脱糞、脈拍減少及び体重・摂餌量減少、血液学的検査で赤血球数等の増加及び血小板数の減少、血液生化学的検査で ALT、AST の上昇等、剖検でコラーゲンや弾性線維の豊かな器官及び組織の赤色褪色等、病理組織学的検査で肝臓に多巣性急性小壊死、腎臓の腎尿細管に多巣性好酸性円柱、尿細管細胞質内に結晶沈着などの所見が認められた。死亡動物は認められず概略の致死量は 1,200mg/kg 超と判断されている。

2) 反復投与毒性試験

① イヌ 4 週間静脈内投与試験 (試験番号 T8348 : 参ニ-8)

雌性及び雄性イヌに生理食塩液、本薬 75、150 及び 300mg/kg が 4 週間静脈内投与時に、すべての投薬群で尿、皮膚、粘膜の赤色化、ALT 及び AST の軽度上昇、尿中尿酸塩結晶の増加、肝臓、腎臓、脾臓の重量増加、クッパー細胞、肝細胞及び近位尿細管の細胞質内に好酸性物質の沈着、肝臓の血管周囲に炎症性細胞浸潤、骨髄に単細胞壊死並びに心臓に限局性単核細胞浸潤が認められた。さらに本薬 150mg/kg/日以上群では頭部に皺やみみず腫れ及び耳介の腫脹、脾臓のリンパ濾胞の活性化、300mg/kg/日群で脈拍減少と脱糞、嘔吐、流涎、ALP 上昇、肝細胞の単細胞壊死と変性、胆管増生及び線維化、尿細管の単細胞壊死、リンパ節の類洞マクロファージに好酸性物質のごく軽度の細胞質内沈着が認められた。また本薬 75mg/kg/日群と 300mg/kg/日群で血小板数減少、75mg/kg/日群で腎盂の上皮にごく軽度の結晶の沈着が認められた。これら認められた変化の多くは、直接的な毒性とは判断されず、300mg/kg/日群で認められた肝臓及び腎臓の所見、ALP 上昇については毒性と判断され、無毒性量は 150mg/kg/日と判断されている。肝臓の線維化、肝臓重量の増加と腎盂の上皮のごく軽度の結晶の沈着を除きいずれの変化も回復又は回復傾向を示した。

② ラット 3 ヶ月間皮下投与試験 (試験番号 III.A.2.1 : 参ニ-6)

生理食塩液対照、溶媒対照、本薬 5 及び 50mg/kg、3 ヶ月間皮下投与時に、50mg/kg/日群の血液生化学的検査で血糖値の減少が認められたことから、無毒性量は 5mg/kg/日と判断されている。

3) 生殖発生毒性試験

① ラット催奇形性試験 (試験番号 III.C.1 : 参ニ-16)

妊娠ラットに生理食塩液対照、溶媒対照、本薬 5 及び 50mg/kg を妊娠 1 日目から 19 日目まで皮下投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められず、無毒性量は 50mg/kg/日と判断されている。

② ウサギ催奇形性試験 (試験番号 III.C.2 : 参ニ-17)

妊娠ウサギに生理食塩液対照、溶媒対照及び本薬 50mg/kg/日を妊娠 5 日目から 28 日目まで皮下投与したところ、胎児体重及び胎盤重量が増加したが、胎児/胎盤の重量

比に変化はなく、正常な妊娠を反映したものであり、本薬のタンパク同化に対する刺激効果と関連していると推察し、毒性とは判断されていない。胎児の外表、内臓及び骨格にも影響は認められなかったことから、無毒性量は 50mg/kg/日と判断されている。

4) 遺伝毒性試験 (試験番号 T15570 : 参ニ-20、試験番号 T15575 : 参ニ-21 及び試験番号 T15574 : 参ニ-22)

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、げっ歯類を用いる小核試験が実施され、いずれの結果も陰性であった。

5) がん原性試験

実施されていない。

6) 光毒性試験 (試験番号 70/212 : 参ニ-23)

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞へのニュートラルレッド取込み法が実施され、本薬は光毒性を有しないと判断されている。

<機構における審査の概略>

1) イヌ 4 週間静脈内投与試験で認められた所見を毒性と判断しなかった根拠について
機構は、イヌ 4 週間静脈内投与試験において認められた多くの変化を毒性と判断しなかった理由について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。頭部の皺やみみず腫れ及び耳の腫脹については、投与後速やかに体全体に分布した本薬が、皮下組織にあるヒスチジン*が豊富な弾性線維に非共有結合し、本薬の分子量が大きいいため皮下組織中へ液体が一時的に貯留した結果と考えられる。特に耳介と頭部で顕著であるが、心拍数の増加や血圧への影響が認められていないことより、浮腫の形成はヒスタミン遊離によるものではないと考える。この変化は短時間で消失する一過性のもので、回復性を有し病理組織変化も認められていない。尿、皮膚、粘膜の赤色化については、本薬の色調が暗赤色であるためと考えられた。

肝酵素 (ALT 及び AST) が上昇した理由については不明であるが、本薬の投与により肝細胞、クッパー細胞に好酸性物質の沈着がみとめられたものの、障害を示唆する病理組織学的変化はなく、回復性も認められている。肝臓、腎臓、脾臓の重量変化は、好酸性物質の沈着と脾臓のリンパ濾胞の活性化以外に病理組織学的変化はなく、軽微で用量相関性も見られていない。クッパー細胞、肝細胞、近位尿細管、マクロファージへの好酸性物質の沈着物は、コバラミンが肝細胞に貯蔵されること、本薬が水溶性であることから、本薬及びその代謝物と考えられた。肝臓の血管周囲の炎症性細胞浸潤については、肝細胞の壊死や変性を伴わず、用量反応性や特異部位での所見ではなかった。骨髄の単細胞壊死については、造血細胞に影響はなく、壊死した細胞はマクロファージと考えられた。心臓の限局性単核細胞浸潤については、ごく軽微であり心筋に病理組織学的

* 本薬はヒスチジンに結合する (Arc Biochem Biophys 141: 247-257, 1970)

変化も認められず、機能的な変化もなかった。脾臓のリンパ濾胞の活性化については、免疫反応に関連する変化や他臓器で影響が見られないことから、自然発生性の所見と考えられた。脈拍減少、脱糞、嘔吐、流涎については、投与のごく初期にあらわれたものであり、多量の液を急速投与したことによる迷走神経系の興奮と考えられた。

以上から、これらの各所見を毒性と判断しなかった。

機構は、回答を了承するが本薬の直接的な作用による毒性が発現する前に、多量投与や急速投与による影響と思われる所見が認められているため、特に投与速度については、注意が必要と考える。

2) 提出された毒性データの評価の妥当性について

機構は、提出された多くの資料が GLP 非適合で実施された試験成績であり、単回・反復投与毒性試験では臨床投与経路と異なることや、一部の試験では無毒性量が算定されていなかったこと、また、生殖発生毒性試験では催奇形性の検討しか実施されていないことから、必ずしも本薬の毒性が十分に評価されたとは考えていない。しかし、本薬の適応となる対象疾患の重篤性と緊急性、加えて海外での使用実績や欧州医薬品庁/医薬品委員会から解毒剤としての推奨を受けている（参イ-29 EMEA/CPMP/1255/03: EMEA/CPMP Guidance Document on the Use of Medicinal Products for Treatment of Patients Exposed to Terrorist Attacks with Chemical Agents, 2003）点を考慮すると、申請された適用に対し、臨床的に本薬のベネフィットを上回る毒性が発現する可能性は低いと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

「hydroxocobalamin と cyanide」のキーワードで Medline 及び Toxline を用いて検索し、得られた非臨床試験の成績に関する文献が、薬理作用に関する参考資料として提出された。

<提出された資料の概略>

1) 効力を裏付ける試験

シアン化物が体内に吸収されると、ミトコンドリアに局在するチトクローム酸化酵素の Fe^{3+} と結合し酵素機能が阻害されるため、細胞の代謝が停止する。一方、本薬中のコバルトイオンはシアンイオンと直接結合し、安定したシアノコバラミンを形成する。シアンイオンと Fe^{3+} の結合は可逆的であるため、本薬によるシアン化物の解毒が期待される。

(1) ヒト線維芽細胞におけるシアンの結合性試験 (*in vitro*) (Hum Exp Toxicol 15: 19-25, 1996: 参ホ-12)

ヒト線維芽細胞を ^{14}C -シアン化カリウム（以下、KCN） $500\mu\text{M}$ と 10 分間反応させると、培養液に $418\pm 28\mu\text{M}$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、細胞内に $10,453\pm 1,510\mu\text{M}$ の遊離シアンが認められた。一方、 ^{14}C -KCN $500\mu\text{M}$ で 10 分間反応後、その培養液中に本薬 $500\mu\text{M}$ を添加し、さらに 10 分間反応させたところ、遊離シアンは培養液中に $0.372\pm 0.65\mu\text{M}$ 、細胞内に $2,833\pm 1,073\mu\text{M}$ 、結合シアンは培養液中に $2.32\pm 0.18\mu\text{M}$ 、細胞

内に $367 \pm 85 \mu\text{M}$ 認められた。

したがって、本薬は細胞外のシアン濃度を減少させること、及び本薬が細胞膜を透過し細胞内で結合シアンを生成するため、細胞内シアン濃度を減少させることが示唆された。

(2) イヌにおけるシアン中毒に対する効果 (試験番号 N106342 : 参ホ-11) (Clin Toxicol 44: 5-15, 2006)

インフルラン麻酔下で自発呼吸を維持した状態に管理した雌性及び雄性イヌに、KCN 0.4mg/kg/min が静脈内投与され、無呼吸症状が現れてから更に3分間投与が継続された (KCNの投与量: 生理食塩液群 $2.3 \pm 0.2\text{mg/kg}$ (平均値 \pm 標準偏差、以下、同様)、本薬 75mg/kg 群 $2.4 \pm 0.2\text{mg/kg}$ 及び本薬 150mg/kg 群 $2.2 \pm 0.2\text{mg/kg}$)。KCNの投与終了と同時に生理食塩液、本薬 75mg/kg 及び本薬 150mg/kg が7.5分以上かけて静脈内投与され、同時に人工呼吸が施された。なお、生存動物に関しては投与後15日目まで観察が継続された。

本薬投与後4時間の死亡率は生理食塩液群 58.8% (10/17匹)、本薬 75mg/kg 群 5.3% (1/19匹) 及び本薬 150mg/kg 群 0% (0/18匹)、本薬投与後15日目の死亡率は生理食塩液群 82.4% (14/17匹)、本薬 75mg/kg 群 21.1% (4/19匹) 及び本薬 150mg/kg 群 0% (0/18匹) であった。本薬の投与により、血圧の上昇、血中乳酸濃度の低下、血中 pH の上昇傾向及び体と尿の変色が認められた。組織病理学検査において、生理食塩液群に比べ本薬群で KCN の低酸素症による脳損傷の減少が認められた。

なお、KCN 中毒時の本薬投与による薬物動態パラメータの推移については、「へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 1) 吸収 (血漿中濃度推移) ③ イヌ単回投与試験」の項参照。

2) 安全性薬理試験

(1) 心血管系及び呼吸器系に対する作用 (試験番号 III.F : 参ホ-1 及び Anesthesiology 74: 552-558, 1991 : 参ホ-13)

麻酔イヌに本薬 15mg 、 30mg 、 45mg 及び 75mg が静脈内投与されたが、血圧、心拍数、心電図及び呼吸に影響は認められなかった。

無麻酔イヌに生理食塩液、本薬 20mg/kg 、 70mg/kg 及び 140mg/kg が最小48時間の間隔で、15分以上かけて順次動脈内投与され、血行動態が評価された。本薬 20mg/kg 投与では血行動態に影響は認められなかったが、本薬 70mg/kg 投与により、全身血管抵抗の上昇傾向が認められた ($p < 0.05$, Dunnet's test, 以下同様)。本薬 140mg/kg 投与では、左心室拡張終末期血圧には変化が認められず、左心室内圧上昇速度 ($-7 \pm 3\%$ (平均値 \pm 標準誤差、以下同様))、最大動脈血流加速度 ($-17 \pm 5\%$)、心拍出量 ($-19 \pm 6\%$) 及び1回拍出量 ($-15 \pm 6\%$) の減少が認められ (すべて、 $p < 0.05$)、また、平均血圧は変化せず、全身血管抵抗の増加 ($41 \pm 9\%$, $p < 0.05$) が認められた。本薬は PR 間隔及び QT 間隔に影響を及ぼさなかった。

<機構における審査の概略>

1) 本薬の有効性について

機構は、シアン化合物の曝露量と解毒に必要な本薬の投与量の関係、及びシアン化合物の曝露から本薬投与が有効となりうる時間について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬とシアン化合物は理論的には等モルで反応し、シアノコバラミンが生成される。イヌに KCN 0.4mg/kg/min (6.1 μ mol/kg/min) を静脈内投与し、無呼吸となってから更に 3 分間投与を継続したときの KCN 投与量は最大 2.8mg/kg (43.0 μ mol/kg) であり、本薬 75mg/kg (55.7 μ mol/kg) 及び 150mg/kg (111.4 μ mol/kg) 投与により死亡率が抑制されたが（「(2) イヌにおけるシアン中毒に対する効果」の項参照）、この時の本薬の投与量とシアン量との関係は 1:1.3 又は 1:2.6 であった。

また、モルモットに NaCN を 0.2mg/kg/min (4.1 μ mol/kg/min) で 21 分間静脈内投与後（合計 4.2mg/kg (86.1 μ mol/kg)）に本薬 150mg/kg (111.4 μ mol/kg) 及び 300mg/kg (222.8 μ mol/kg) を静脈内投与すると、呼気中シアン濃度[†]が投与後 1 分以内に低下した（参ホ-9 Arch Toxicol 33: 103-113, 1975）。一方、マウスに KCN 10mg/kg (153 μ mol/kg) を腹腔内投与すると、全例が死亡するが、本薬 100mg/kg (74.3 μ mol/kg) を KCN 投与 1 分後に静脈内投与すると死亡率は 0% (0/6 匹)、2 分後に投与すると死亡率は 33% (2/6 匹)、本薬 250mg/kg (185.7 μ mol/kg) を KCN 投与後 2 分後静脈内投与すると 0% (0/6 匹)、4 分後に投与すると 17%、(1/6 匹)、6 分後に投与すると 100% (2/2 匹) であった（参ホ-2 Proc Soc Exp Biol Med 81: 234-237, 1952）。

以上から、本薬はシアンと速やかに結合して作用を発現し、モル比としてシアン濃度を上回る本薬濃度があれば有効性は認められると考える。

機構は、本薬とシアンの結合によりシアノコバラミンが生成し、細胞内外のシアン濃度が減少すること、KCN による中毒症状を発現したイヌの死亡率を減少させることから、本薬がシアン中毒に対して有効であることが示唆されたことを確認した。また、本薬の有効性について、シアンの曝露から時間が経過すると死亡率が上昇する傾向にあることから、中毒時には可能な限り早急に、曝露されたシアン化合物量以上の本薬（モル比として）を投与する必要があると考える。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は血漿成分（タンパク質などの高分子量化合物及びチオシアン酸塩等の低分子量化合物）と反応し、高分子量コバラミン複合体及び低分子量コバラミン複合体を生成するが、いずれの成分もシアン化合物との反応性を保持していることから、理論的にシアン化合物の解毒剤として活性を有すると考えられる。したがって、試料中のコバラミン複合体を含むすべてのヒドロキシコバラミンを過剰シアンの存在下でシアノコバラミンに変換し、このシアノコバラミン量を総コバラミン量として HPLC-UV を用いて定量した。また、非タンパク結合コバラミン（以下、遊離コバラミン）については、試料を限外濾過することにより高分子量コバラミン複合体を除去し、この濾過液中のコバラミン

[†] 体内に摂取されたシアンはシアン化水素として一部肺から呼出される

(ヒドロキシコバラミン及び低分子量コバラミン複合体) を過剰シアン存在下でシアノコバラミンに変換して、HPLC-UV を用いて定量した。

これらの分析法を用いて、ラット及びイヌを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクス、イヌを用いた薬効薬理試験、並びに健康成人志願者を対象とした第 I 相臨床試験において本薬の薬物動態が検討された。

1) 吸収 (血漿中濃度推移)

① ラット単回投与試験 (試験番号 T-15096 : 参ニ-4)

雌性及び雄性ラットの単回投与毒性試験において、生理食塩水 (雄雌各 3 匹) 及び本薬 (雄雌各 6 匹) 300mg/kg の単回腹腔内投与 15 及び 30 分並びに 1、3、6 及び 24 時間後 (本薬群では雄雌各 3 匹の 2 グループに分け、各採血ポイントにおいて交互に採血) の血漿中総コバラミン又は遊離コバラミン濃度から、表 1 の薬物動態パラメータが算定された。なお、生理食塩水群からコバラミンは検出されなかった。

<表 1 本薬 300mg/kg をラットに単回腹腔内投与時の薬物動態パラメータ>

分析物質	性別	C _{max} (µg eq/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (µg eq·h/mL)	t _{1/2terminal} (h)
総コバラミン	雌	373	1	2,810	4.7
	雄	292	1	2,660	5.3
遊離コバラミン	雌	181	1	705	2.9
	雄	140	0.5	611	2.9

平均値 (n=3)

② イヌ単回投与試験 (試験番号 T-8374 : 参ニ-5)

雌性及び雄性イヌの単回投与毒性試験において、生理食塩水、本薬 150、300 及び 1,200mg/kg を 10mL/分 (本薬群 250mg/分相当) で静脈内投与し、投与時間の半分経過時、投与後 5、20 及び 45 分並びに 1、2.5、4、6 及び 24 時間並びに 14 日後の血漿中総コバラミン又は遊離コバラミン濃度から、表 2 の薬物動態パラメータが算定された。なお、生理食塩水群からコバラミンは検出されなかった。

<表 2 本薬をイヌに単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ>

分析物質	用量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg eq/mL) [CV%]	T _{max} (h) [CV%]	AUC _{last} (µg eq·h/mL) [CV%]	t _{1/2terminal} (h) [CV%]	CL (L/h/kg) [CV%]
総コバラミン	150	雌	922 [7.90]	0.0671 [95.8]	2,160 [5.70]	7.60 [11.2]	0.0696 [5.63]
		雄	773 [8.58]	0.0808 [84.6]	2,350 [7.59]	8.15 [4.74]	0.0642 [7.60]
	300	雌	1,540 [25.1]	0.149 [65.4]	4,850 [23.0]	7.84 [3.39]	0.0644 [23.5]
		雄	1,260 [14.1]	0.223 [43.5]	4,110 [11.8]	8.31 [0.517]	0.0737 [11.4]
	1200	雌	3,320 [11.2]	0.267 [8.66]	14,500 [2.95]	9.31 [12.3]	0.0826 [2.91]
		雄	3,370 [13.5]	0.461 [50.2]	18,800 [28.2]	8.51 [8.60]	0.0672 [23.9]
遊離コバラミン	150	雌	429 [7.16]	0.0363 [13.2]	304 [7.24]	5.82 [6.56]	0.496 [7.10]
		雄	410 [13.1]	0.0475 [6.08]	308 [10.5]	6.27 [10.4]	0.491 [10.3]
	300	雌	676 [32.3]	0.07 [11.7]	785 [41.7]	5.48 [7.03]	0.427 [34.5]
		雄	511 [12.0]	0.09 [12.8]	608 [11.2]	6.20 [5.65]	0.498 [11.2]
	1200	雌	1,650 [19.4]	0.267 [8.66]	2,730 [4.61]	5.96 [11.3]	0.441 [4.52]
		雄	1,480 [10.5]	0.461 [50.2]	3,520 [43.3]	5.44 [9.79]	0.379 [31.4]

(平均値<n=4、ただし、1200mg/kg 群の雌の 1 例では総及び遊離コバラミン共に異常な高値を示したためパラメータ算定から除外)

全例において遊離コバラミンの C_{max} は持続投与中に認められ、投与終了 5 分後にお

ける遊離コバラミンの血漿中濃度は C_{max} に比較して低下していることから、遊離コバラミンの投与初期の半減期 ($t_{1/2\alpha}$) は極めて短い (<10 分) ことが確認され、総コバラミンでも同様の傾向が認められた。

③ イヌ単回投与試験 (試験番号 DMPK 38-05 (N106342) : 参ホ-11) (Clin Toxicol 44: 5-15, 2006)

試験の概略については、「ホ. 薬理作用に関する資料 1) 効力を裏付ける試験 (2) イヌにおけるシアン中毒に対する効果」の項参照。

本薬投与開始後 0、4、7.5、11、15、20、30、60 及び 120 分、並びに 24 時間の血漿中総コバラミン及びシアノコバラミン、並びに全血中遊離シアン濃度から、表 3 の薬物動態パラメータが算定された。

<表 3 本薬をイヌに静脈内投与時の薬物動態パラメータ>

分析物質	薬物動態パラメータ	生理食塩水 (n=17)	75mg/kg (n=19)	150mg/kg (n=18)
総コバラミン	C_{max} (μM)	-	474±205	1,190±599
	T_{max} (h)	-	0.119±0.0189	0.115±0.0229
	AUC_{0-24h} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	-	816±102	1,820±219
シアノコバラミン	C_{max} (μM)	-	78.1±10.5	99.3±15.4
	T_{max} (h)	-	0.115±0.0224	0.0702±0.0137
	AUC_{0-2h} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	-	45.5±6.72	52.5±7.39
遊離シアン	C_{max} (μM)	128±19.0	120±34.4	114±28.3
	T_{max} (h)	0.00825±0.0232	0.00737±0.0221	0.00389±0.0165
	C_{EOI} (Cyanokit/saline) (μM)	72.8±20.4	41.1±8.71	29.2±6.28
	$AUC_{0-1.2h}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	115±13.5	47.2±11.1	30.9±7.69

(平均値±標準偏差)

EOI:本薬投与終了時、end of infusion

総コバラミンの C_{max} 値は本薬投与終了時に観察され、この用量範囲では総コバラミンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の増加比は投与量の増加比に類似していた。また、150mg/kg 投与群の総コバラミンの AUC_{0-24h} 値 (2,420±290 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ に相当) は、イヌ単回投与試験 (参ニ-5) における 150mg/kg 投与群の総コバラミンの AUC_{0-24h} 値と類似していた。また、シアノコバラミンは血中における本薬とシアンとの反応により急速に生成され、その C_{max} は 75 及び 150mg/kg 投与群で投与開始後それぞれ 7.5 及び 4 分に認められた。

本薬投与終了時の全血中遊離シアン濃度及び $AUC_{0-1.2h}$ は、本薬投与により減少し、高用量の本薬投与によりシアンはより効率良く捕捉されると考えられるが、高用量群で過剰のコバラミン誘導体が循環血中に存在しているにもかかわらず高濃度のシアンが 1 時間以上にわたり血中に残留していた。これは血中のシアンが赤血球内のメトヘモグロビンに結合するためと考えられると考察されている。

なお、KCN 中毒時の本薬投与による薬理作用については、「ホ. 薬理作用に関する資料 1) 効力を裏付ける試験 (2) イヌにおけるシアン中毒に対する効果」の項参照。

2) ヒトにおける薬物動態試験 (海外第 I 相臨床試験) (試験番号 EML015722-H101 : 参ト-1<20■■年■■月~20■■年■■月>) (Clin Toxicol 44: 17-28, 2006)

18 歳から 60 歳までの海外健康成人男女を対象 (目標症例数 200 例) に、本剤 2.5、5、

7.5 又は 10g の安全性と忍容性及び薬物動態を検討する目的でランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験がドイツの 1 施設で実施された。なお、安全性については、「ト、臨床試験に関する資料 5) 主な報告の概略 ① 海外第 I 相臨床試験」の項参照。

用法・用量は、プラセボ並びに本剤 2.5、5、7.5 又は 10g を 25mg/mL 生理食塩液として、5g/15min で静脈内投与することとされた。

総投与症例 136 例（プラセボ群：34 例、2.5g 群：9 例、5g 群：66 例、7.5g 群：9 例、10g 群：18 例）が安全性解析対象とされ、56 例（プラセボ群：14 例、2.5g 群：9 例、5g 群：12 例、7.5g 群：9 例、10g 群：12 例）が薬物動態解析対象（有害事象のため投与を中止した 10g 群の 1 例は解析時に除外され、実際の解析は 11 例について実施された）とされた。

薬物動態について、薬物動態パラメータ及び尿中総コバラミンの薬物動態パラメータを表 4 及び表 5 に示す。

<表 4 本剤をヒトに単回静脈内投与時の血漿中遊離及び総コバラミンの薬物動態パラメータ>

用量群	測定対象	C _{max} (µg eq/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (µg eq/mL*h)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (L)	CL (L/h)
2.5g (n=9)	遊離コバラミン	73.1±14.5	0.142±0.041	188.4±25.5	30.3±2.4	325.8±41.0	12.5±2.1
	総コバラミン	287.6±32.5	0.225±0.119	3566.0±636.9	32.8±2.9	25.6±4.8	0.633±0.122
5g (n=12)	遊離コバラミン	112.7±20.8	0.242±0.029	366.0±37.2	30.2±6.7	349.5±99.1	12.6±1.2
	総コバラミン	579.0±112.6	0.324±0.110	8453.7±2639.8	31.0±2.8	21.8±5.0	0.566±0.148
7.5g (n=9)	遊離コバラミン	128.6±46.9	0.371±0.047	562.3±167.7	27.5±2.5	333.1±91.5	13.2±2.8
	総コバラミン	740.3±182.7	0.525±0.118	10815.0±2479.2	30.5±4.6	24.3±5.9	0.644±0.131
10g (n=11)	遊離コバラミン	197.2±40.3	0.506±0.013	762.5±141.9	25.9±2.7	280.7±62.0	12.5±2.0
	総コバラミン	995.3±149.1	0.551±0.099	14271.5±2166.5	29.6±4.7	23.0±2.7	0.645±0.103

(平均値±標準偏差)

<表 5 本剤をヒトに単回静脈内投与時の尿中総コバラミンの薬物動態パラメータ>

用量群	尿中回収量 _{0-72h} (g eq)	尿中回収率 _{0-72h} (%)	CL _R (L/h)	尿中回収量 _{0-∞} (g eq)	尿中回収率 _{0-∞} (%)
2.5g (n=9)	1.46±0.29	59.0±11.7	0.459±0.122	1.80±0.38	72.7±15.3
5g (n=12)	3.01±0.54	60.9±11.0	0.414±0.122	3.64±0.67	73.8±13.6
7.5g (n=9)	4.26±0.42	57.5±5.7	0.443±0.092	5.11±0.54	69.1±7.3
10g (n=11)	4.84±1.35	49.0±13.6	0.372±0.118	5.74±1.65	58.2±16.7

(平均値±標準偏差)

遊離コバラミンの AUC_{0-t} では用量に対する線形性が認められたが、C_{max} では用量に比例する増加は認められなかった。この原因としては、低用量群では投与時間が短いためにタンパク結合型への平衡に達しなかったためと考察されている。一方、総コバラミンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、5g 群で若干高い値を示したものの、この用量範囲においてはほぼ線形性を示した。

遊離コバラミンの薬物動態は 3 コンパートメントモデルで良好に表され、ノンコンパートメントモデルと近似した結果であった。その際の遊離コバラミンの半減期は 3 相性を示し、t_{1/2α}、t_{1/2β} 及び t_{1/2γ} のコンパートメント分析値はそれぞれ 0.185~0.437、2.55~3.26 及び 27.6~29.7h であった。この t_{1/2α}、t_{1/2β} 及び t_{1/2γ} は、それぞれ本薬と血漿タンパクとの複合体形成を含む初期分布、遊離コバラミンの腎排泄及び結合型コバラミンから

の遊離に依存していると考察されている。さらに、総コバラミンの薬物動態は2コンパートメントモデルで良好に表され、ノンコンパートメントモデルと近似した結果であった。その際の総コバラミンの半減期は2相性を示し、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ のコンパートメント分析値はそれぞれ1.78~2.55及び25.8~32.1hであった。この $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ は、それぞれ遊離コバラミンの腎排泄及び結合型コバラミンからの遊離に依存していると考察されている。

遊離コバラミン及び総コバラミンのそれぞれの分布容積は全投与群においてほぼ同様であったが、遊離コバラミンの分布容積は総コバラミンの分布容積の10倍以上となった。これは本薬の血漿タンパクへの高い親和性と遊離コバラミンの組織中への分布が原因と考察されている。

遊離コバラミンの全身クリアランスは約12.5~13.2L/hであり、健康成人の正常な糸球体濾過量(4.8~7.9L/h)を超えており、腎以外の排泄の可能性が示唆されるが、これは主に血漿タンパク結合に原因があると考察されている。また、遊離及び総コバラミンの全身クリアランスは、この用量範囲において不変であったが、本剤10g群では低用量群と比較して腎クリアランスが低下していた。この原因として、本剤高用量群では72時間までの尿採取では本薬の回収が不十分であった可能性があると考えられている。さらに、総コバラミンの腎及び全身クリアランスには性差が認められるが、これは男女間における除脂肪体重の差異によるものであると考察されている。

<機構における審査の概略>

1) 本薬及びその複合体の体内挙動及びシアンとの反応性について

機構は、本薬、低分子量コバラミン複合体及び高分子量コバラミン複合体について、本薬投与後それぞれの状態にどの程度の割合で移行するか、また、それぞれのヒトにおける体内挙動及びシアンとの反応性について、申請者に説明を求め、急性シアン中毒に対し本剤5gの用量が妥当であるとする根拠についても説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。①現時点で本薬と低分子量コバラミン複合体の分離定量ができないこと、②高分子量コバラミン複合体は血漿中総コバラミンと低分子量コバラミンの差から算出可能であるが、低分子量及び高分子量コバラミン複合体は生体内で不安定であり、かつ、平衡過程にあることから、本薬、低分子量コバラミン複合体及び高分子量コバラミン複合体のヒトでの移行性及び体内挙動をそれぞれ個別に検討することは不可能と考える。さらに、すべてのコバラミン誘導体はシアンとの反応性を保持しているが、個々の反応速度は不明である。以上のように、本薬及びその複合体の個別の体内挙動及びシアンとの反応性は不明であるが、イヌを用いた薬効試験(参ホ-11 DMPK38-05 (Clin Toxicol 44: 5-15, 2006))における C_{EOI} (75及び150mg/kg)とヒトの薬物動態試験(参ト-1 EML015722-H101 (Clin Toxicol 44: 17-28, 2006))における本薬の C_{max} (5及び10g/body)がほぼ等しかったことより、イヌを用いた薬効試験で観察された結果と同等のシアン解毒作用がヒトでも得られると推察されることから、急性シアン中毒に対し本剤5gの用量が妥当であると考えられる。

機構は、本薬が様々な血漿成分との反応性を有し低分子量コバラミン複合体及び高分

子量コバラミン複合体を形成しているため、複合体個々のシアンとの反応速度を計測することが困難であること、また、分析法の限界から、本薬、低分子量複合体及び高分子量複合体個々のヒトでの体内挙動を検討することが困難であることは理解するが、これらの点が明らかにされていない以上、薬物動態学的観点からは、急性シアン中毒に対し本剤の初期投与量として5gが妥当であるか否かの判断はできないと考える。しかしながら、① イヌを用いた薬効試験（参ホ-11 DMPK38-05〈Clin Toxicol 44: 5-15, 2006〉）において、ヒトにおける5g投与に相当する本薬75mg/kg投与時に生存率の向上が認められていること、② 本剤の初期投与量である5gは、臨床研究（参ト-2 Clin Toxicol 31: 277-294, 1993、参ト-3及び4 Am J Emerg Med 25, 551-558, 2007、参ト-7及び8 Ann Emerg Med 49: 794-801, 2007）及び既承認国での使用経験において評価されたものであることから、現時点では初期投与量を5gとすることが適当と考える（「ト. 臨床に関する資料 <機構における審査の概要> 2) シアン中毒における本剤の投与量について」の項参照）。

2) 組織中に移行したシアンとの反応性について

遊離コバラミンは、組織中にも移行する可能性が示唆されていることから、機構は、本薬が薬効を発揮する上で、全コバラミン誘導体が血中にてシアンを補足することと、組織中に移行した遊離コバラミンがチトクロム酸化酵素からシアンを除去することの、どちらが重要と考えられるかについて、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬の解毒反応の正確な部位に関する報告はないが、イヌを用いた薬効試験（参ホ-11 Clin Toxicol 44: 5-15, 2006）では、本薬投与開始後数分以内にシアノコバラミンが生成されることが示されており、これはシアノコバラミン形成反応における高い化学反応速度定数($k_1 = 660 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, $k_2 = 320 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ at 37°C , J Bio Chem 263: 12378-12383, 1988)と符合していた。仮にこの急速な解毒作用が主として細胞内又はミトコンドリア内において起こるのであれば、本薬は大量にかつ急速に細胞膜又は細胞小器官膜を透過する必要があるが、本薬は極性が高く分子量が大きいため、効率良く細胞内に取り込まれるためにはトランスポーターが必要と考えられる。本薬は、ビタミンB₁₂と同様に、血漿タンパクトランスコバラミン- (I) に結合することにより、特異的な膜受容体を介して細胞内に取り込まれることが報告されているが（Blood 63: 335-341, 1984）、シアン中毒の解毒時のように、細胞内において非生理学的に高い濃度が必要な場合、このような輸送系での急速な取り込みは不可能と考えられる。一方、シアンは生理的pHではHCNとして存在し、HCNの分子半径から考えられる拡散速度も考慮すると、膜透過は極めて容易であると考えられるため、細胞内へのシアンの分布及び毒性発現は急速であると推定される。したがって、シアンは血中遊離シアン濃度が本薬の作用によって低下すると、平衡関係を保つため直ちに細胞外へ拡散して急な濃度勾配を示すことが示唆されることから、主要な解毒反応部位は血中であると推定する。

機構は、申請者が考察するように、本薬のような極性が高く、分子量が大きい物質がトランスポーターの介在なしに細胞内に取り込まれることは考えにくく、シアン中毒時にトランスポーターが細胞内におけるシアンとの結合に必要な量を効率的に取り込む

ことは困難とすることも理解できる。したがって、本薬の主要な解毒反応部位は細胞内であることも否定はできないが、血中であると考えの方が合理的と思われる。

3) メトヘモグロビンに結合したシアンとの反応性について

イヌを用いた薬効試験（参ホ-11 Clin Toxicol 44: 5-15, 2006）において、高用量群で過剰のコバラミン誘導体が循環血中に存在しているにもかかわらず、高濃度のシアンが1時間以上にわたり血中に残留していることについて、申請者は「血中のシアンが赤血球内のメトヘモグロビンに結合するため」と考察していることから、機構は、① メトヘモグロビンに結合したシアンのコバラミン誘導体との反応性、② メトヘモグロビンに結合したシアンの解離性を踏まえて、詳細に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。メトヘモグロビン及びコバラミンは極めて大きな分子であり、メトヘモグロビンのシアン結合部位である Fe^{3+} はタンパクの脂肪親和性の陥凹部に位置しているため、血漿中でメトヘモグロビンに結合したシアンイオンがコバラミンと反応するためには、シアンイオンはまず Fe^{3+} から完全に解離し、陥凹部から拡散する必要があると考えられる。シアン-メトヘモグロビン複合体の解離速度は、その平衡定数 ($K_{\text{diss}}=2 \times 10^{-6} \text{M}$) 及び解離速度 ($k_2=3 \times 10^2 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) から算出され、見かけの解離半減期は約 0.3 時間となる。したがって、本薬持続投与開始前にメトヘモグロビンに捕獲されたシアンはメトヘモグロビンから緩徐に解離し、次いで血漿中のコバラミンと反応するものと考えられる。当該試験において、本薬持続投与終了後の全血中シアンは約 0.5 時間の測定半減期で消失し、この値は上記定数と近似である。以上から、本薬が投与されたイヌにおいて観察された 11~120 分にわたる全血中シアンの緩やかな減少は、主にメトヘモグロビン複合体からのシアンの放出によると考えられる。

機構は、回答を了承した。

4) 日本人の薬物動態について

機構は、高用量の本薬を日本人に投与した際の薬物動態の民族差について、国内外の文献等を調査して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。国内外論文検索システム、国内外成書等を調査したが、日本人に対して高用量の本薬投与時の薬物動態に関する成績を入手することは出来なかった。また、現時点では、高用量の本薬を投与した際の代謝経路は不明であることから、本薬の薬物動態に関する民族差の有無は不明である。しかし、本薬の作用機序から勘案して、本薬の急性シアン中毒に対する有効性・安全性に民族差は認められないと考える。

機構は、高用量の本薬の代謝経路が不明である以上、国内外で高用量の本薬の薬物動態に差異がある可能性は否定できず、本薬の作用機序から本薬の有効性・安全性に民族差はないとする申請者の主張の根拠は脆弱であると考え。本薬の民族差について更なる検討をするために、日本人という限定を外した場合の薬物動態に民族差が報告されているか否かについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人という限定を外した場合の本薬の薬物動態における民族差に関連する文献を見つけることはできなかった。しかし、CYP アイソザイムに基づく民族差は広く知られているが、ヒトにおける薬物動態試験で（参ト-1 Clin Toxicol 44: 17-28, 2006）、酵素的変換を受けていない関連化合物の尿中回収率が高いことから、本薬はほとんど代謝されないと考えられる。したがって、本薬の作用メカニズムとその代謝から判断すると、民族差が急性シアン中毒の治療における安全性及び有効性に影響する可能性は低いと考える。

機構は、本薬の薬物動態について、腎外クリアランスの寄与はほとんどなく、主に腎において未変化体として排泄されるのであれば、本薬の有効性・安全性において民族差がある可能性は低いと考える。また、仮に腎外クリアランスによる民族差があったとしても、致死性の急性シアン中毒患者に限定して使用されるのであれば、薬物動態の民族差について不明であることに由来するリスクよりも、本薬による治療の機会を失うリスクの方が大きいものと考えられ、イヌの4週間反復投与毒性試験（参ニ-8）成績を勘案し、申請用量の範囲内で日本人に適用することは許容できるものと考えられる。

5) 腎障害及び肝障害時の薬物動態について

機構は、本薬は主として腎臓で排泄されることから、腎障害が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう、申請者に求めた。また、本薬の排泄には、少ないとはいえ腎外クリアランスの寄与もあることから、肝障害が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう求めた。さらに、これら腎又は肝障害患者への投与に対する注意喚起の必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は主として腎臓より排泄されることから、本薬の薬物動態は腎障害により影響を受けることが予想されるが、腎障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響についてのデータは存在しない。また、本薬の代謝、排泄における腎臓以外の臓器の関与については不明であることから、肝障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響についての情報も存在しない。したがって、本薬の有効性に腎又は肝障害が及ぼす影響についても不明であるが、摂取したシアンに比べ十分量の本薬を速やかに投与すべきであること、健康成人での血中コバラミンの終末相半減期は約26～33時間と長く、効果持続時間としては十分であることから、これらの障害が本薬の有効性に及ぼす影響はないと考えられる。一方、腎又は肝障害が本薬の安全性に与える影響については、健康成人に比較して血中濃度が上昇し、血中からの消失が延長することに伴う悪影響を否定できないと考えるが、腎・肝障害患者への投与に対する注意喚起の必要性については、本剤投与が必要な緊急場面で腎又は肝障害患者かどうか判断することが極めて困難なことから記載しても有効ではないと考えられる。しかし、投与されるすべての患者の安全性の観点から、添付文書に「肝機能又は腎機能異常がヒドロキシコバラミンの薬物動態に及ぼす影響については明らかではない」を使用上の注意に追加し、製造販売後に本剤使用の全例調査を行う際に併せて本件も調査する。

機構は、本剤が、急性シアン中毒という致命的な病態であり緊急の措置が求められる

場面で投与されることは理解するものの、既にシアン中毒のための治療薬として亜硝酸アミル、チオ硫酸ナトリウムといった解毒剤が承認されていることを勘案し、本剤の使用によるリスクがベネフィットを上回る場合には、厳重に注意喚起を行う必要があると考えられることから、本薬の消失過程で特に重要な腎機能不全患者における本薬のリスクに対する考察及び腎クリアランスと比較した際の腎外クリアランスの影響度を考慮して考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。ヒトにおける薬物動態試験（参ト-1 Clin Toxicol 44: 17-28, 2006）では、投与された本薬の60～80%が尿中から回収されており、着色尿が長期にわたり観察されることを考慮すると、総腎排泄率はほぼ100%に達すると考えられる。全身クリアランスと腎クリアランスの差は、薬物の皮膚及び他のディープ・コンパートメントへの分布の差に起因する可能性が考えられ、実質的な肝における代謝によるものではないと考えられる。したがって、肝障害が本薬の体内動態に関して影響を及ぼす可能性はないと考えられる。一方、本薬の安全性に対する腎障害による有害作用は完全には排除できないと考えられ、腎障害による本薬の消失半減期の延長が安全性に影響を及ぼすことが考えられるが、本剤を適応する患者の重篤性を考慮すると、リスク・ベネフィット評価に影響するほどの要因とはならないと考える。

機構は、本薬の薬物動態に腎外クリアランスの寄与がなく、ほぼ100%腎から排泄されるのであれば、肝障害が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。一方、腎障害は本薬の安全性に影響を及ぼすことが懸念され、本薬の単回投与毒性試験で認められた有害事象が発現する可能性に注意すると共に、腎障害患者ということが明らかな場合には、他の治療薬の使用も考慮するべきと考える。

ト. 臨床試験に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、新たに実施された臨床試験はない。本剤の申請は、適応外使用通知に該当する医薬品であるという判断のもとに行われたものである。

シアン中毒に対する本薬の投与について、臨床に関する資料として、申請時にはフランス規制当局への承認申請時に提出された8報の臨床適用に関する資料が提出された。また、本邦での申請後、ドイツにおいて健康成人を対象とした第I相試験が実施され、試験成績が提出された。

このほか、本薬によるシアン中毒の治療について、国内外の代表的な成書及び公表論文を調査するようとの機構からの求めに対し、申請者は国内外成書及び「hydroxocobalamin」及び「cyanide」の検索語でMedline及びToxlineを調査した結果、臨床適用に関連する公表論文を参考資料として追加提出した。

以下に、提出された参考資料並びに健康成人を対象とした第I相試験成績及び主な臨床試験に係る報告の概略を示す。

1) 国内の総説等

参イ-3 関 洲二: 急性中毒診療マニュアル: 93-97, 金原出版

- 参イ-4 内藤 裕史: 中毒百科 改定第2版: 13-22, 南江堂
参イ-7 新谷 茂: 中毒研究 6: 357-368, 1993
参イ-11 山下 衛: 救急医学 19: 1809-1817, 1995
参イ-12 坪井 栄孝 他 監修 国際災害研究会編: 災害医療ガイドブック: 54-58, 医学書院
参イ-13 山本 保博 他 監修 国際災害研究会編: 災害医学: 91-104, 南山堂
参イ-32 黒木 由美子 他: 中毒研究 14: 259-267, 2001

2) 海外の成書及びガイダンス

- 参イ-5 Ellenhorn M.J.: Ellenhorn's Medical Toxicology (2nd edition): 1476-1482, Williams & Wilkins
参イ-6 Hardman J.G., Limbird L.E. (Eds): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (10th edition): 1892-1893, McGraw Hill
参イ-14 Ballantyne B., Marrs T.C. (Eds): Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides: 312-333, Wright
参イ-29 EMEA/CPMP/1255/03: EMEA/CPMP Guidance Document on the Use of Medicinal Products for Treatment of Patients Exposed to Terrorist Attacks with Chemical Agents, 2003

3) 海外の総説等

- 参イ-15 Vogel S.N. *et al.*: Clin Toxicol 18: 367-383, 1981
参イ-16 Holland M.A., Kozlowski L.M.: Clin Pharm 5: 737-741, 1986
参イ-17 Kayser S.R., Kurisu S.: Drug Intell Clin Pharm 20: 365-366, 1986
参イ-18 Hall A.H., Rumack B.H.: J Emerg Med 5: 115-121, 1987
参イ-19 Marrs T.C.: Adverse Drug React Acute Poisoning Rev 4: 179-206, 1988
参イ-20 McCarthy P.E. *et al.*: N Eng J Med 325: 1801-1802, 1991
参イ-21 Zerbe N.F., Wagner B.K.J.: Crit Care Med 21: 465-467, 1993
参イ-23 Borron S.W., Baud F.J.: Arh Hig Rada Toksikol 47:307-322, 1996
参イ-24 Beasley D.M.G., Glass W.I.: Occup Med 48: 427-431, 1998
参イ-26 Sauer S.W., Keim M.E.: Ann Emerg Med, 37: 635-641, 2001
参イ-27 Alarie Y.: Crit Rev Toxicol 32: 259-289, 2002
参イ-28 Megarbane B. *et al.*: J Chin Med Assoc 66: 193-203, 2003

4) 臨床研究及び症例報告

- 参ト-10 Breton D. *et al.*: Arch Fr Pediatr 50: 43-45, 1993
参ト-11 Posner M.A. *et al.*: Anesthesiology 44: 330-335, 1976
参ト-12 Fahmy N.R.: Anesthesiology 54: 305-309, 1981
参ト-13 Cottrell J.E. *et al.*: N Eng J Med 298: 809-811, 1978

5) 主な報告の概略

① 海外第 I 相臨床試験 (試験番号 EML015722H101 <Clin Toxicol 44: 17-28, 2006> : 参
ト-1<20 年 月~20 年 月>)

試験方法及び薬物動態の結果の概略は、「へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料
2) ヒトにおける薬物動態試験 (海外第 I 相臨床試験)」の項参照。

本剤投与による有害事象は健康成人には忍容されないと判断されたため、24 症例
(10g 群 18 例及びプラセボ群 6 例) の登録完了時点で組入れが中止された (10g 群の
薬物動態解析対象は 12 例であるが、薬物動態解析は当該中止症例を除く 11 例で行わ
れた)。

安全性について、有害事象はプラセボ群 41.2% (14/34 例)、2.5g 群 100% (9/9 例)、
5g 群 100% (66/66 例)、7.5g 群 100% (9/9 例) 及び 10g 群 100% (18/18 例) の症例に
発現し、因果関係の否定されない有害事象 (以下、副作用) はプラセボ群 5.9% (2/34
例)、2.5g 群 100% (9/9 例)、5g 群 100% (66/66 例)、7.5g 群 100% (9/9 例) 及び 10g
群 100% (18/18 例) の症例に発現した。なお、いずれかの群で 10%以上の症例に認め
られた有害事象一覧を表 6 に示した。

<表 6 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象一覧>

有害事象名	プラセボ群 (n=34)	2.5g 群 (n=9)	5g 群 (n=66)	7.5g 群 (n=9)	10g 群 (n=18)
着色尿	0% (0)	100% (9)	100% (66)	100% (9)	100% (18)
紅斑	0% (0)	0% (0)	92.4% (61)	100% (9)	100% (18)
注入部位紅斑	0% (0)	0% (0)	3.0% (2)	33.3% (3)	38.9% (7)
頭痛	8.8% (3)	22.2% (2)	9.1% (6)	55.6% (5)	33.3% (6)
拡張期血圧上昇	0% (0)	0% (0)	9.1% (6)	55.6% (5)	27.8% (5)
嚔下障害	0% (0)	0% (0)	0% (0)	11.1% (1)	22.2% (4)
膿疱性皮疹	0% (0)	0% (0)	16.7% (11)	44.4% (4)	16.7% (3)
リンパ球減少	0% (0)	0% (0)	9.1% (6)	33.3% (3)	16.7% (3)
そう痒症	0% (0)	0% (0)	1.5% (1)	22.2% (2)	16.7% (3)
丘疹	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	16.7% (3)
悪心	2.9% (1)	11.1% (1)	6.1% (4)	22.2% (2)	11.1% (2)
腹部不快感	0% (0)	0% (0)	3.0% (2)	22.2% (2)	11.1% (2)
咽頭絞扼感	0% (0)	0% (0)	1.5% (1)	22.2% (2)	11.1% (2)
胸部不快感	0% (0)	0% (0)	4.5% (3)	0% (0)	11.1% (2)
末梢性浮腫	2.9% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	11.1% (2)
咳嗽	2.9% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	11.1% (2)
発疹	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	11.1% (2)
C-反応性タンパク増加	0% (0)	0% (0)	6.1% (4)	11.1% (1)	5.6% (1)
浮動性めまい	2.9% (1)	0% (0)	3.0% (2)	11.1% (1)	5.6% (1)
クレアチンキナーゼ増加	0% (0)	11.1% (1)	1.5% (1)	11.1% (1)	5.6% (1)
疲労	0% (0)	11.1% (1)	0% (0)	0% (0)	5.6% (1)
鼻咽頭炎	8.8% (3)	22.2% (2)	9.1% (6)	22.2% (2)	0% (0)
嘔吐	0% (0)	11.1% (1)	3.0% (2)	11.1% (1)	0% (0)
不快感	0% (0)	0% (0)	1.5% (1)	11.1% (1)	0% (0)
呼吸困難	0% (0)	0% (0)	1.5% (1)	11.1% (1)	0% (0)
消化不良	0% (0)	0% (0)	0% (0)	11.1% (1)	0% (0)
多汗症	0% (0)	0% (0)	0% (0)	11.1% (1)	0% (0)

重篤な有害事象の発現はなく、死亡例も認められなかった。10g 群で、投与開始 11.9
分後にアレルギー反応 (顔面に紅斑と丘疹が出現) のために 1 例が中止された。

② 喫煙者を対象とした臨床試験 (Clin Toxicol 31: 277-294, 1993 : 参ト-2)

喫煙者 (平均 1.95 箱/日 <1.5 箱/日~3.0 箱/日>) 15 例を対象に、本薬とチオ硫酸ナ